

Baş-boyun malign tümörlerinde malondialdehit düzeyleri ve antioksidan enzim aktiviteleri

Murat Yarıktaş*, Fehmi Döner*, Harun Doğru*,
Giray Aynalı*, Zafer Yönden**, Namık Delibaş**

* Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi KBB Hastalıkları AD, Isparta

**Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya AD, Isparta

Özet

Amaç: Bu çalışmanın amacı, baş-boyun malign tümörlü olgularda serbest oksijen radikallerinin etkinliğini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Baş-boyun bölgesinde malign tümör saptanan 24 olguda (16 erkek, 8 kadın; ort. yaş 60.3) tedavi öncesinde eritrosit malondialdehit düzeyleri ile superoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz enzim aktiviteleri saptandı. Kontrol grubunu oluşturan sağlıklı 17 olgu (9 erkek, 8 kadın; ort. yaş 54.8) ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışma grubundaki hastaların eritrosit malondialdehit düzeyleri ve superoksit dismutaz aktiviteleri kontrol grubuna göre daha yüksek iken katalaz aktiviteleri azalmıştı ($p<0.05$). Her iki gruptaki glutatyon peroksidaz aktiviteleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

Sonuç: Baş-boyun malign tümörlü hastalarda artmış eritrosit malondialdehit düzeyleri baş-boyun malign tümörlerinin gelişmesine yol açan doku hasarında önemli rol oynayabilir. Artan serbest oksijen radikallerinin doku üzerindeki hasarını ve karsinojenik etkisini azaltmak için antioksidan etki gösteren ilaçların da eklenmesi yararlı olabilir.

Anahtar kelimeler: Baş-boyun malign tümörü, serbest oksijen radikalleri, malondialdehit, superoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz.

Abstract

Malondialdehyde levels and antioxidant enzyme activities in head and neck malign tumors

Objectives: The purpose of this study is to determine whether free oxygen radicals play a role or not in patients with head and neck malign tumors.

Material and Methods: Malondialdehyde levels; superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase enzyme activities were assessed in 24 patients (16 males, 8 females; mean age 60.3 years) who had established malign tumor in head and neck area. It was compared with 17 healthy persons (9 males, 8 females; mean age 54.8 years).

Results: In the study group erythrocyte malondialdehyde levels and superoxide dismutase activities were higher than the control group, but catalase activities were lower than the control group ($p<0.05$). There was no significant difference between two groups regarding glutathione peroxidase activities ($p>0.05$).

Conclusion: Increased malondialdehyde levels may cause to grow up head and neck malign tumor. The addition of antioxidant therapy may be useful for reduce of both tissue damage and carsinogenesis.

Keywords: Head and neck malign tumor, free oxygen radicals, malondialdehyde, superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase.

Giriş

Serbest oksijen radikalleri sahip oldukları paylaşılmamış elektronlarından dolayı oldukça reaktif atom ve moleküllerdir. Pek çok fizyolojik durumda üretilen serbest oksijen radikalleri antioksidatif savunma mekanizmaları ile nötralize edilir. Serbest oksijen radikalleri üretimi ve antioksidatif savunma mekanizması arasındaki denge bozulduğunda, serbest oksijen radikalleri düzeyi artar. Radyasyon, oksijen toksisitesi, postiskemik reperfüzyon hasarı, enfeksiyonlar, enflamasyonlar yanısıra yaşlanma ile ilgili hastalıklardan katarakt, ateroskleroz, karsinogenez, diyabet ve nörolojik hastalıklar serbest oksijen radikalleri üre-

timini artıran nedenler arasındadır (1-3). Serbest oksijen radikallerinin oluşturduğu doku hasarının en önemli mekanizması hücre zarlarında bulunan lipidlerin peroksidasyonudur (1). Sağlıklı dokularda çok düşük düzeylerde olan lipid peroksidasyonunun artışı serbest oksijen radikallerinin oluşturduğu doku hasarının göstergesi olarak kullanılabilir. Lipid peroksidasyonu yıkım ürünlerinden birisi de malondialdehid (MDA). Serumdaki MDA düzeyinin ölçümü in vivo serbest oksijen radikalleri aracılı doku hasarının bir göstergesi olarak kullanılabilir (4). Aerobik organizmalarda serbest oksijen radikallerinin yapmış olduğu hasarı önlemeye yardım eden enzi-

matik ve nonenzimatik savunma sistemleri vardır. Süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GSH-Px), E vitamini, glutatyon ve C vitamini bu savunma sistemlerinin başlıcalarıdır (5).

Bu çalışmada, baş-boyun malign tümörlü olgularda MDA düzeyleri ve SOD, CAT, GSH-Px enzim aktiviteleri saptanarak serbest oksijen radikallerinin etkinliği araştırıldı.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma, Kulak Burun Boğaz kliniğine başvuran baş-boyun bölgesinde malign tümör saptanan 24 olgu ile kontrol grubunu oluşturan herhangi bir ilaç kullanmayan ve hastalık saptanmayan sağlıklı 17 olguda yapıldı. Olguların kulak burun boğaz ve sistemik muayeneleri yapıldı. Kanselerin başlangıç süresi olarak, olguların hikayesinden elde edilen kanserle ilgili klinik şikayetlerin başlangıcı kabul edildi. Hastaların tümörleri AJCC'e (American Joint Committee on Cancer, 1997) göre evrelendirildi.

Biyopsi alınarak tanı konulan olguların tedavi öncesinde eritrosit MDA düzeyleri ile SOD, CAT, GSH-Px enzim aktiviteleri saptanarak kontrol grubu ile karşılaştırıldı. MDA düzeyleri Draper ve Hadley'in (6), SOD aktivitesi Sun ve ark.nın (7), CAT aktivitesi Aebi'nin (8) ve GSH-Px aktivitesi ölçümleri Paglia ve Valentine'nin (9) yöntemine göre saptandı. İstatistiksel yöntem olarak Mann-Whitney U testi kullanıldı.

Bulgular

Çalışmaya alınan 24 olgunun 16'sı erkek, 8'i kadın ve ortalama yaşları 60.3 12.6 (28-79) idi. Kontrol grubunu oluşturan 9 erkek, 8 kadın gönüllünün yaş ortalaması 54.8 12.7 (29-72) idi. Her iki grup arasında yaş ve cins açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

Çalışma grubunu oluşturan baş-boyun malign tümörlü olguların tümör yerleşimleri ve evreleri Tablo 1'de gösterildi. Her iki gruptaki ortalama MDA düzeyleri ile

Tablo 1 : Çalışma grubunu oluşturan olguların tümör yerleşimleri ve evreleri*.

Tümör yerleşimi	Evre				Toplam
	Evre I	Evre II	Evre III	Evre IV	
Larenks	-	1	2	5	8
Cilt	4	1	-	1	6
Nazofarenks	-	3	-	-	3
Dudak	1	2	-	-	3
Parotis	-	2	-	-	2
Tiroid	-	1	1	-	2

*AJCC'e (American Joint Committee on Cancer, 1997) göre.

CAT, SOD ve GSH-Px aktiviteleri Tablo 2'de verildi.

Tablo 2 : Ortalama MDA düzeyleri ile CAT, SOD ve GSH-Px aktiviteleri.

	Hasta grubu	Kontrol grubu	p*
Yaş	60.3±12.6	54.8±12.7	0.153
MDA (nmol/gHb)	217.6±117.8	98.5±38.5	0.000
SOD (U/gHb)	3960.3±132.0	2071.7±883.7	0.000
CAT (k/gHb)	221.9±77.4	595.2±130.5	0.000
GSH-Px (U/gHb)	42.3±11.7	45.9±12.2	0.516

*Mann-Whitney U testi ($p<0.05$ anlamlı).

Çalışma grubundaki hastaların eritrosit MDA düzeyleri ve SOD aktiviteleri kontrol grubuna göre daha yüksek iken CAT aktiviteleri azalmıştı ($p<0.05$). Her iki gruptaki GSH-Px enzim aktiviteleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

Tartışma

DNA üzerinde hasar oluşturan serbest oksijen radikalleri karsinogenesis oluşumuna neden olan başlıca risk faktörlerindedir (10). Bir çok hastalığın patogeneğinde önemli rol oynayan serbest oksijen radikallerinin kanser oluşumuna etkisini araştıran çalışmalar vardır (1,11-13). Döner ve ark. (14) ile Torun ve ark. (4) ayrı ayrı yaptıkları çalışmalarda baş boyun malign tümörlü hastalarda serum MDA düzeylerinin normal bireylere göre önemli derecede arttığını göstermişlerdir.

Kanserli hastalarda MDA düzeyleri artarken, antioksidan enzim aktiviteleri artma yada azalma gösterebilmektedir. Canbolat ve ark. (15) larenks kanserli hastalarda SOD enziminin serum aktivitesini cerrahi öncesinde cerrahi sonrasına göre yüksek olduğunu saptamışlardır. Solmaz ve ark. (16) baş-boyun epidermoid kanserlerinde tümöral dokudaki CAT ve SOD enzim aktivitelerinin evre ilerledikçe giderek azaldığını ve MDA düzeyinin ise giderek arttığını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da baş-boyun bölgesinde malign tümörlü hastaların eritrosit MDA düzeyleri ve SOD aktiviteleri kontrol grubuna göre daha yüksek iken CAT aktiviteleri azalmıştı ($p<0.05$). Her iki gruptaki GSH-Px aktiviteleri arasında anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Kanserli hastalarda yüksek çıkan SOD aktivitesi, kanser hücresinde hızlı DNA sentezine ve salvaj yolun aktivitesinin azalmasına bağlı olabilir. Süperoksit ve hidrojen peroksit konsantrasyonlarının yüksekliği kanserli dokuda SOD aktivitesinde artış yapabilir (17).

Serbest oksijen radikalleri düzeyindeki artış mutajenite, sitotoksosite ve gen ifadesinde değişikliklere neden olarak malign tümör gelişimine yol açabilir ve oluşan bu mutajenite bening bir gelişimin malign hale dönüşmesine katkıda bulunabilir (11). Serbest oksijen radikallerinin yaptığı yıkımın ürünü olan MDA'nın kendisi de mutajen ve potansiyel karsinojen etkilidir (4). Çalışmamızdaki baş-boyun malign tümörlü olgularda artan eritrosit MDA düzeyleri, bu hastalarda malign tümör gelişimine katkıda bulunabilir. Sonuç olarak, baş-boyun malign tümörlü hastalarda artmış eritrosit MDA düzeyleri baş-boyun malign tümörlerinin gelişmesine yol açan doku hasarında önemli rol oynayabilir. Bu nedenle artan serbest oksijen radikallerinin doku üzerindeki hasarını ve karsinojenik etkisini azaltmak için kanser profilaksisinde veya tedavisinde melatonin, E vitamini gibi antioksidan etki gösteren ilaçların da eklenmesi yararlı olabilir.

Kaynaklar

1. Cross CE, Halliwell B, Borish ET, Pryor WA, Ames BN, Saul RL, et al. Oxygen radicals and human disease. *Ann Intern Med* 1987;107:526-45.
2. Manson PN, Anthenelli RM, Im MJ, Bulkley GB, Hoopes JE. The role of oxygen-free radicals in ischemic tissue injury in island skin flaps. *Ann Surg* 1983;198:87-90.
3. Stohs SJ. The role of free radicals in toxicity and disease. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* 1995;6:205-28.
4. Torun M, Yardım S, Gönenç A, Sargın H. Çeşitli kanser vakalarında serum MDA düzeyleri. *Biyokimya dergisi* 1995;20:1-7.
5. de Groot H. Reactive oxygen species in tissue injury. *Hepatogastroenterology* 1994;41:328-32.
6. Draper HH, Hadley M. Malondialdehyde determination as index of lipid peroxidation. *Methods Enzymol* 1990;186:421-31.
7. Sun Y, Oberley LW, Li Y. A simple method for clinical assay of superoxide dismutase. *Clin Chem* 1988;34:497-500.
8. Aebi H. Catalase in vitro. *Methods Enzymol* 1984;105:121-6.
9. Paglia DE, Valentine WN. Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. *J Lab Clin Med* 1967;70:158-69.
10. Ames BN, Gold LS, Willett WC. The causes and prevention of cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995;92:5258-65.
11. Cerutti PA. Oxy-radicals and cancer. *Lancet* 1994;344:862-3.
12. Perchellet JP, Draper. Antioxidants and multistage carcinogenesis in mouse skin. *Free Radic Biol Med* 1989;7:377-408.
13. Mates JM, Sanchez-Jimenez FM. Role of reactive oxygen species in apoptosis: implications for cancer therapy. *Int J Biochem Cell Biol* 2000;32:157-70.
14. Döner F, Tahan V, Delibaş N, Doğru H, Kılıçkaya M. Baş-boyun tümörlerinde malondialdehid düzeyleri. *Türk*

Hematoloji Onkoloji Dergisi 1997;7:85-8.

15. Canbolat O, Akyol O, Kavutcu M, Isik AU, Durak I. Serum adenosine deaminase and total superoxide dismutase activities before and after surgical removal of cancerous laryngeal tissue. *J Laryngol Otol* 1994;108:849-51.
16. Solmaz F, Aktaş D, Kızılay A, Çokkeser Y, Öncel S, Özturan O, ve ark. Baş-boyun epidermoid kanserinde dokudaki katalaz ve süperoksit dismutaz aktiviteleri ve malondialdehit düzeyleri. *KBB İhtisas Dergisi* 2001;8:397-401.
17. Durak I, Isik AC, Canbolat O, Akyol O, Kavutcu M. Adenosine deaminase, 5' nucleotidase, xanthine oxidase, superoxide dismutase, and catalase activities in cancerous and noncancerous human laryngeal tissues. *Free Radic Biol Med* 1993;15:681-4.

Yazışma Adresi

Dr. Murat YARIKTAŞ
Yayla M. 1604 S. 5/3 32100 ISPARTA

Tel: 0246 2112305

Fax: 0246 2371762

E-posta: myariktas@hotmail.com